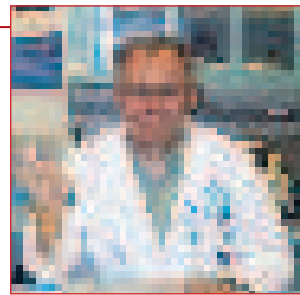


„Csodafegyver” a rák ellen

Beszélgetés Halmos Gábor professzorral



A magic bullet, magyarul csodafegyver, nem alkalmas arra, hogy löfegyverbe töltsék. Használati terepe az emberi test, célpontja a tumorsejt, csodálatosnak pedig azért tekintik, mert anélkül képes elpusztítani a rákos sejteket, hogy közben az egészségeseket tönkretenné. A Debreceni Egyetem (DE) Biofarmácia Tanszék Halmos Gábor professzor vezette kutatócsoportja amerikai kutatókkal közösen nemrégiben arra a megállapításra jutott, hogy ilyen hormonanalógból és egy citotoxikus vegyületből összeállított lövedékkel az egyik legrosszabb gyógyulási kilátásokat mutató daganatféle, a hasnyálmirigyrák, valamint a szem leggyakoribb primer rosszindulatú daganata, az uveális melanoma is jó eséllyel támadható.

– *Hogyan működik a magic bullet?*

– Napjainkban egyre nagyobb teret nyer a kutatásokban a célzott daganatterápia és tumordiagnosztika. Ennek lényege, hogy a citotoxikumot (vagy diagnosztikai eljárás esetén a radiofarmakont) valamilyen receptor-specifikusan kötődő molekulához, jelen esetben peptidhormon analóghoz kapcsoljuk oly módon, hogy az így létrehozott konjugátum megőrizze a peptidhormon receptorához kötődő képességét, vagyis azt, hogy be tud jutni a sejt belsejébe. Az ilyen módon létrehozott receptorspecifikus vegyületek kemoterápiára és radioterápiára egyaránt alkalmasak. Varázslövedéknek azért nevezték el ezeket a vegyület-komplexeiket, mert toxikus részük csak a rákos sejtben belül szabadul fel, célzottan pusztítja el azt. A módszer előnye a klasszikus citosztatikus- és sugárkezeléssel szemben az, hogy a célreceptorot nem tartalmazó sejtek roncsolása minimális. Ez a tulajdonság a tumordiagnosztikában is új utakat nyithat, ugyanis a peptidhormon-receptorokhoz kötődött és specifikusan a tumorszövetben felolduló radiofarmakon szintje alapján a daganatok igen jól lokalizálhatók.

– *Az Önök kutatócsoportja nemrégiben szemdaganatok esetében mutatta ki e kezelés hatékonyságát. Pontosan milyen mechanizmus juttatja itt célba a terápiás anyagot?*

– Egy éve számoltunk be az Oncotarget(1) onkológiai szaklapban arról, hogy a luteinizáló hormont felszabadító hormon (LHRH) receptorai a human uveális melanoma daganatsejtjeinek felszínén is megtalálhatóak. Egérkísérletek tanúsága szerint a hasnyálmirigy-tumorsejtek felszínén ugyancsak megtalálható peptidhormon-receptorok segítségével az ilyen típusú daganatsejtek belsejébe is bejuttatható célzottan a radiofarmakon, illetve a citotoxikus hatóanyag. A kísérletek során több hormonanalóg vegyületet is kipróbáltak, és megállapították, hogy a hasnyálmirigy tumorsejtjei különféle mértékben ugyan, de reagáltak a vegyület-komplexekre. A hormonanalóg komplexekkel végzett vizsgálatok igazolták, hogy a terápiás vagy diagnosztikai anyagok például LHRH-receptorhoz kötődően juttathatók be

a leghatékonyabban a rákos sejtbe anélkül, hogy a test ilyen receptorral nem rendelkező egészséges sejtjeit komoly károsodás érné. Az LHRH-receptor ugyanis megnyitja a kaput az eredeti hormonhoz hasonló analóg molekula és a sejtmeleg alkotta „csodafegyver” előtt, míg más sejtek védve maradnak e támadással szemben.

– *A célzott terápia koncepciója nem teljesen új, Paul Erlich Nobel-díjas kutató az 1900-as évek elején vetette fel, és ez alapján nevezték el később az akkor még nem létező, kizárólag a rákos sejt támadására kifejlesztett molekulát varázslövedéknek. Mikor és hogyan került újra elő Erlich zseniális megsejtése, és hogyan lett ebből terápia?*

– Az ötlet valóban évtizedekre feledésbe merült, és csak a nyolcvanas-kilencvenes években került elő újra, az amerikai Nobel-díjas Andrew V. Schally hormonokkal kapcsolatos felfedezését követően. Schally ismerte fel, hogy a szervezet belső egyensúlyáért felelős hormonrendszer közvetlen agyi irányítás alatt áll, és hogy ebben a finomra hangolt visszacsatolásokra épülő bonyolult rendszerben a karmester szerepét a hipotalamusz látja el. Ez a babszemnyi agyterület folyamatosan értesül a véráram hormonszintjéről, és ennek alapján utasítja az agyalapi mirigyet (hipofízist) arra, hogy a perifériális hormontermelő sejtekre serkentő, vagy éppen gátló hatást gyakorló hormonokat bocsásson a véráramba, hogy azok végül a megfelelő szerv sejtjein lévő receptorokon keresztül „közöljék” a rájuk bízott információt. A hipofízis raktár és üzem is egyben, ami nemcsak tárolja a hipotalamusz hormonjait, de maga is számos neurohormont állít elő. Ezek közé tartoznak a peptidhormonok, ezen belül a Schally által felfedezett pajzsmirigy működését stimuláló, ivarszervek működését szabályozó és növekedést gátló hormonok is. Mivel a hormonok a szervezet hírvivőinek szerepét töltik be, a velük kapcsolatos felfedezéséért 1977-ben Nobel-díjjal jutalmazott Schally azt kezdte el kutatni, találhatók-e a rákos sejtek felszínén peptidhormon-receptorok. A hormonok sejtbe való bejutásának mechanizmusát kívánta ugyanis kihasználni ahhoz, hogy hormon-

analógokkal (az adott hormon felépítését utánzó mesterséges molekulákkal) célzottan juttasson a sejt belsejébe terápiás, vagy diagnosztikus anyagokat.

– *Mely ráktípusok esetén vezettek eredményre Schally kutatásai?*

– Hatásos anyagokat talált egyebek mellett a prosztata, az emlő, a petefészek, a gyomor, a vastagbél, a hólyag, a tüdő, az agy, a vese, a máj rákos elváltozásaira, a melanómára, valamint a vérképző rendszerek rosszindulatú elváltozásainak gyógyítására.

2005-ben kérék fel a Debreceni Egyetem Biofarmácia Tanszékének vezetésére. Szegezen kezdtem a pályámat az egyetem szülészeti-nőgyógyászati klinikájának laborjában, ahol reprodukciós endokrinológiával, labor-diagnosztikával és a daganatsejtek receptorával foglalkoztam. Schally professzor 1991-ben egy-két évre hívott magához a New-Orleans-i Tulane Egyetemen lévő intézetébe, végül több mint másfél évtizedes közös kutató munka lett belőle, ami a mai napig sem szakadt meg. Ugyanis minden évben néhány hónapot Schally professzorral dolgozom immár a Miami-ban lévő kutatólaboratóriumában. A Nobel-díjas professzor a Debreceni Egyetem 2012-ben disz doktorává fogadta.

A peptidhormon-receptorokon alapuló célzott terápiák kutatása mellett debreceni munkatársaimmal egy olyan, a daganatok kimutatására szolgáló teljesen új fejlesztésen is dolgozunk, mely az eddigi diagnosztikai módszerek mellett képes lehet a primer daganatok és a távoli áttétek érzékeny felderítésére is. Komoly siker lehet, ha ennek szabadalmi védettséigéig eljutunk a Debreceni Egyetemen.

Az interjút készítette: DOMBI MARGIT

Irodalom

Treszl A, Steiber Z, Schally AV, Block NL, Dezso B, Olah G, Rozsa B, Fodor K, Buglyo A, Gardi J, Berta A, Halmos G.: Substantial expression of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) receptor type I in human uveal melanoma., *oncotarget* 4: (10) pp. 1721-1728. Paper 24077773.